

(C) EPODOC / EPO

XP-002360151

FN - JP3052821 A 19910307

PNFP- JP2553198B2 B2 19961113

PR - JP19890187248 19890721

AP - JP19890187248 19890721

DT - I

CT - (B2)

JP2000111 A [];

JP2160725 A []

FI - A61K37/30; A61K47/12&J

FT - 4C076/AA29; 4C076/AA54; 4C076/BB11; 4C076/BB24; 4C076/BB25; 4C076/CC30;
 4C076/DD43Q; 4C076/EE31; 4C076/FF63; 4C084/AA03; 4C084/BA44;
 4C084/CA25; 4C084/CA28; 4C084/DB30; 4C084/DB31; 4C084/MA05; 4C084/MA37;
 4C084/MA43; 4C084/MA58; 4C084/MA59; 4C084/MA66; 4C084/NA03; 4C084/NA04;
 4C084/ZA892; 4C084/ZA972; 4C084/ZC212

PA - (A)

TEIJIN LTD

TI - (A)

STABILIZED POWDERY PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF CALCITONINS

AB - (A)

PURPOSE: To obtain a powdery pharmaceutical composition, containing calcitonins and citric acids and/or tartaric acids and remarkably improved in stability. CONSTITUTION: A powdery pharmaceutical composition containing calcitonins in a remedially effective amount and citric acids (citric acid or alkali metal citrates) and/or tartaric acids (e.g. tartaric acid or alkali metal tartrates) in amounts of 0.005-50mg, preferably 0.02-0.5mg based on 1 I.U. calcitonins. The aforementioned composition is obtained by dissolving the calcitonins and citric acids and/or tartaric acids in water, freeze-drying the resultant aqueous solution or adding an organic solvent thereto, depositing the ingredients and then drying the deposited substance. The above-mentioned composition can be converted into intranasal administration pharmaceutical, injection of the simultaneous dissolving type and eye drops.

⑫ 公開特許公報(A) 平3-52821

⑤ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)3月7日

A 61 K 37/30

8615-4C

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全7頁)

⑭ 発明の名称 安定化された粉末状カルシトニン類医薬組成物

⑯ 特 願 平1-187248

⑰ 出 願 平1(1989)7月21日

⑱ 発 明 者 小 林 英 樹 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
 ⑱ 発 明 者 望 月 勢 司 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
 ⑱ 発 明 者 牧 野 悠 治 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
 ⑱ 発 明 者 鈴 木 嘉 樹 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
 ⑲ 出 願 人 帝 人 株 式 会 社 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
 ⑳ 代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博

明 細 書

1. 発明の名称

安定化された粉末状カルシトニン類医薬組成物

2. 特許請求の範囲

- (1) 治療有効量のカルシトニン類と、クエン酸類及び又は酒石酸類とを含んでなる粉末状カルシトニン類医薬組成物。
 (2) クエン酸類がクエン酸及び又はクエン酸アルカリ金属塩である請求項1記載の粉末状カルシトニン類医薬組成物。
 (3) 酒石酸類が酒石酸及び又は酒石酸アルカリ金属塩である請求項1記載の粉末状カルシトニン類医薬組成物。
 (4) クエン酸類及び又は酒石酸類の量が、カルシトニン類1I.U.あたり0.005～50μgである請求項1記載の粉末状カルシトニン類医薬組成物。
 (5) 該カルシトニン類と、該クエン酸類及び又は酒石酸類とを含む水溶液を凍結乾燥して得られる請求項1記載の粉末状カルシトニン類医薬組成物。

成物。

(6) 鼻腔内投与製剤の形態を有する請求項1記載の粉末状カルシトニン類医薬組成物。

(7) 鼻腔内投与製剤の形態が硬ゼラチンカプセル剤である請求項6記載の粉末状カルシトニン類医薬組成物。

(8) 用時溶解型注射剤の形態を有する請求項1記載の粉末状カルシトニン類医薬組成物。

(9) 用時溶解型点眼剤の形態を有する請求項1記載の粉末状カルシトニン類医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は安定性の改良された粉末状カルシトニン類医薬組成物に関する。更に詳細には、本発明はカルシトニン類と、クエン酸類及び又は酒石酸類とを含んでなる安定性の改良された粉末状カルシトニン類医薬組成物に関する。

<従来の技術>

カルシトニンは、哺乳動物の甲状腺から又は非哺乳動物の外側甲状腺から分泌されるカルシウム

調節ホルモンである。その化学構造は、アミノ酸残基32個を含有する単一ポリペプチド類に相当する。しかし、アミノ酸の配列は動物の種の間で非常に異なり、特に哺乳動物性カルシトニン（主としてヒトカルシトニン及び豚カルシトニン）と非哺乳動物性カルシトニン（主として蛙カルシトニン及びうなぎカルシトニン）との間では明らかな差異がある。

これらの天然型カルシトニンの他に、非天然型として、例えば天然カルシトニンのアミノ酸残基または配列の1個またはそれ以上をとり除き、あるいは置換し、または逆配置し、またはその他の方法で誘導し、あるいはそのN末端基またはC末端基を修飾した多数の誘導体及び類似体が合成されている。また、カルシトニン遺伝子関連ペプチドは、哺乳類の脳、心臓等に存在するといわれる39個のアミノ酸よりなり2位と7位のシステインがS-S結合で結ばれているホルモンである。

これらの天然型カルシトニン及び非天然型カルシトニンを総称してカルシトニン類とよぶ。

これらカルシトニン類の作用は、上皮小体ホルモンの骨及び腎臓に対する影響に逆行するもので、骨吸収を阻害し、血清カルシウム低下作用及び血清リン低下作用を示す。従って、腫瘍、上皮小体亢進症及びビタミンD中毒に伴う重篤な高カルシウム血症の治療に動物性カルシトニンの投与が行なわれている。さらに、乳児の突発性高カルシウム血症、骨粗鬆症及びSudek氏病及びPaget氏病の治療にも適している。また、カルシトニン遺伝子関連ペプチドは、細胞内に貯えられているCaの細胞外への流出を阻害する。一方、細胞外液に存在するCaの細胞内への流入は阻害しない。冠動脈においてはこのような機構によって血管の筋肉の収縮はゆるみ血圧が低下する。このような作用の結果、脳や心臓の虚血性疾患や高血圧の治療、あるいは中枢での神経伝達物質として作用することから中枢性疾患の治療に有用と期待される。

このように有用なカルシトニン類は製剤化されて医療の現場に提供されてはいるが、ポリペプチドが一般にそうであるようにカルシトニン類は化

学的には不安定であり、力価の保証された安定化された製剤が望まれてきた。

従来、カルシトニン類の安定化方法としては、カルシトニンとヒトアルブミンとを凍結乾燥する方法（特開昭63-5028号公報）、ゼラチンおよび/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースにカルシトニンを分散させる方法（特開昭61-282320号公報）が知られている。

<発明が解決しようとする課題>

しかし、前記の方法で安定化されたカルシトニン類の製剤の安定性は、安定化される前の安定性と比較して改善されてはいるものの、未だ十分とはいいがたく、冷蔵保存を余儀なくされているのが実情である。従って、より安定性の改善されたカルシトニン類の製剤が望まれている。

また、カルシトニン類の中でも天然型のカルシトニンの一部を化学修飾して安定性が改善された非天然型カルシトニン（例えばエルカトニン）製剤は天然型カルシトニンの製剤よりも安定性は改善されており、室温で保存可能のものもあるが、

これとても安定性は十分とはいえず、流通上奇麗な条件にさらされて活性が低下するおそれが指摘されている。従って、天然型、非天然型を問わず何れのカルシトニン類においても安定性が更に改善された製剤が望まれている。

<課題を解決するための手段>

本発明者らは、安定性の改良されたカルシトニン類の製剤について鋭意研究した結果、カルシトニン類と、クエン酸類及び又は酒石酸類とを含んでなる粉末状カルシトニン類医薬組成物がカルシトニン類の安定性を著しく改善することを知見し、本発明に至った。

すなわち、カルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類とを固体組成物とすることによりその固体組成物を含んでなる粉末状カルシトニン類医薬組成物中のカルシトニン類の安定性が著しく改善されること、又その効果が単にカルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類との物理的混合物では現われず、固体組成物とした場合にのみ現われること、その効果がクエン酸類及び又は酒石酸

類に特異的であること、更にその効果が水溶液中では現われず、固体状組成物とした場合にのみ認められることを見出した。これらの知見を更により詳細に説明すると下記の通りである。

すなわち、先ずカルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類とを固体組成物とする場合にのみ安定化効果が現われる知見については、カルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類とを水中に溶解し、それを凍結乾燥して得た固体組成物と、一方対照としてカルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類との物理的混合物との熱的安定性を比較した結果（後記、実施例1と比較例2）、凍結乾燥により得られた固体組成物にのみカルシトニン類の安定化効果を認めた。

次に、上記と同様の方法でカルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類との固体組成物の安定性を、カルシトニン類とその他の化合物、特に従来カルシトニン類の安定化に有効と報告されている化合物との固体組成物の安定性と比較した（後記、実施例1と比較例3～8）。その結果、従来

知られているカルシトニン類を安定化する化合物よりもクエン酸類及び又は酒石酸類が有意に有効であることが明らかとなった。

このようなカルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類との固体組成物が良好な安定性を示す理由については明らかではない。しかし、クエン酸類及び又は酒石酸類のキレート効果によってカルシトニン類の安定性に悪影響を及ぼす金属類が捕捉されたためではない、と推定されることは本発明の新規性を示す上で極めて重要である。すなわち、カルシトニン類の水溶液中の安定性を調べた結果、金属イオンはその安定性に必ずしも関係しないことが明らかとなった（参考例1）。従って、カルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類との固体組成物を調製する際に、たとえクエン酸類及び又は酒石酸類が両者を溶解した水溶液中で微量に共存する金属イオンを捕捉したとしても、凍結乾燥後得られる固体組成物の安定性には何ら関係のないことは明らかである。クエン酸類及び又は酒石酸類を添加することにより、金属を捕捉

して酸化等を防ぐ安定化方法は常識的であり何ら新規ではないが、本発明のようにクエン酸類及び又は酒石酸類の安定化効果がまったく金属イオンの捕捉と関係がないことは特記すべきことである。

更に、本発明のクエン酸類及び又は酒石酸類のカルシトニン類安定化効果が固体組成物の場合にのみ認められ、水溶液状態でカルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類とを共存させた場合には安定化効果がないばかりか、かえって逆の作用も認められる事実（参考例2）は、本発明のクエン酸類及び又は酒石酸類の効果を説明する上で重要である。これらの事実および参考例1で述べたようにクエン酸類及び又は酒石酸類が単なる物理的混合物では安定化を示さない事実は、クエン酸類及び又は酒石酸類とカルシトニン類との間の固体状態での相互作用の存在を想像させるものである。現在本発明者らは、この安定化機構の本性を鋭意研究中ではあるが、本固体組成物が従来知られていなかった新規の組成物であり、その効果がクエン酸類及び又は酒石酸類の従来知られていた

効果にはもとづかない新規のものであり、当該業者によって容易には到達しえない新規で有用な知見であることは上記の説明から明らかであろう。

本発明者らは、かくして上記の如く、安定性の改善されたカルシトニン類製剤を提供すべく鋭意研究した結果、カルシトニン類と、クエン酸類及び又は酒石酸類とを含んでなる粉末状カルシトニン類医薬組成物がカルシトニン類を安定化させることを見出し本発明に到達したものである。

しかして、本発明は治療有効量のカルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類とを含んでなる粉末状カルシトニン類医薬組成物である。

本発明に用いられるカルシトニン類としては天然型カルシトニンと非天然型カルシトニンとがあげられる。天然型カルシトニンの例としては、哺乳動物性カルシトニンとしてヒトカルシトニン、豚カルシトニン等が、又非哺乳動物性カルシトニンとして鶏カルシトニン、蛙カルシトニン、うなぎカルシトニン等があげられる。非天然型カルシトニンの例としてはエルカトニン等があげられる。

又カルシトニン遺伝子関連ペプチドとしてはヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド、ブタカルシトニン遺伝子関連ペプチド等があげられる。

本発明に用いられるクエン酸類及び又は酒石酸類としてはクエン酸類としてクエン酸及び又はクエン酸アルカリ金属塩が、又、酒石酸類として酒石酸及び又は酒石酸アルカリ金属塩があげられる。クエン酸アルカリ金属塩としてはクエン酸三ナトリウム、クエン酸三ナトリウム二水和物等があげられる。酒石酸アルカリ金属塩としては酒石酸二ナトリウム等があげられる。

これらのクエン酸類の内的一种又は二種以上、あるいは酒石酸類の内的一种又は二種以上、あるいはクエン酸類と酒石酸類の混合物を用いることができる。

本発明の粉末状カルシトニン類医薬組成物中のカルシトニン類の量は医薬組成物の剤形、単位投与形態の容量等により一概に規定することは困難である。より重要であるのはカルシトニン類に対するクエン酸類及び又は酒石酸類の量である。

できる。又、更に他の添加物を加えて粉末状カルシトニン類医薬組成物とすることもできる。この場合添加剤の種類、量は投与部位、投与剤形により異なる。例えば用時溶解型の粉末注射剤の場合は、緩衝剤、等張化剤、無痛化剤等を添加して医薬組成物とすることができる。緩衝剤としてはリン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム等があげられる。等張化剤としては塩化ナトリウム等があげられる。無痛化剤としてはキシロカイン等があげられる。又、粉末状鼻腔内投与製剤の場合は、水吸収性基剤、滑沢剤等を添加して医薬組成物とすることができる。水吸収性基剤としては結晶セルロース、デキストリン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、乳糖、架橋ポリアクリル酸塩等があげられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム等があげられる。又用時溶解型の粉末点眼剤の場合は、前記の緩衝剤、等張化剤等を添加して医薬組成物とすることができる。

かくしてカルシトニン類とクエン酸類及び又は

本発明に用いられるクエン酸類及び又は酒石酸類の量は、カルシトニン類1 I.U.あたりおおよそ0.005～50 μ gである。更に好ましくはカルシトニン類1 I.U.あたり0.02～0.5 μ gである。

本発明のカルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類とを含んでなる粉末状カルシトニン類医薬組成物は、カルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類とを固体組成物にすることにより製造される。このカルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類との固体組成物は、カルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類とを水に溶解し、該水溶液を凍結乾燥するかあるいは有機溶媒を加えて析出させ次いで乾燥することによって得られる。有機溶媒によりカルシトニン類が変性することもありうるので凍結乾燥することが好ましい。こうして得られたカルシトニン類とクエン酸類及び又は酒石酸類との固体組成物は、このまま粉末状カルシトニン類医薬組成物とすることができる。このような粉末状カルシトニン類医薬組成物は、粉末状注射剤、粉末状鼻腔内投与製剤とすることが

酒石酸類とを含んでなる粉末状カルシトニン類医薬組成物が製造される。これによりカルシトニン類が安定化された鼻腔内投与製剤、点眼剤あるいは注射剤が製造されて臨床の場に提供されることは意義が大きい。

本発明の粉末状カルシトニン類医薬組成物は、例えば、ゼラチンカプセル剤等の鼻腔内投与製剤にした場合に、カルシトニンの長期使用における患者の負担が軽減されるので好ましい。特に、鼻腔内投与製剤の形態が、ディスポーザブル投与器である場合が、携帯に便利となるので好ましい。かかるディスポーザブル投与器としては、例えばW089/01348号等に記載されているものを挙げることができる。

以下、本発明の優れた効果を明らかにするため、実施例、参考例を用いて説明するが、本発明はもちろんこれによって限定されるものではない。

実施例1、比較例1～8

サケカルシトニン(5,000 I.U./mg)2mgとク

エン酸三ナトリウム二水和物（小松屋化学㈱）5mgをとり精製水2mlを加えて均一に溶解してから試験管に分注し凍結乾燥して本発明の粉末状組成物（実施例1）を得た。粉末状組成物中のサケカルシトニン含量は約28.6%であった。本粉末状組成物を40℃、25%RHの条件で2週間保存した後のサケカルシトニン含量をHPLCにより測定した。

同時に比較例として下記の粉末状サケカルシトニン含有物質を製造した。まず、サケカルシトニン（5,000 I.U./mg）2mgをとり精製水2mlを加えて溶解した後凍結乾燥して粉末状物質を得た（比較例1）。又、サケカルシトニン（5,000 I.U./mg）2mgとクエン酸三ナトリウム二水和物5mgをとり、乳鉢上で十分に混合して均一な物理的混合物である粉末状物質を得た（比較例2）。更に、実施例1と同様の方法でクエン酸三ナトリウム二水和物のかわりに、塩化ベンザルコニウム（ナカライテスク社）、塩化ベンゼトニウム（ナカライテスク社）、ヒトアルブミン（ICN Immuno Biologicals 社）、アスコルビン酸Na（和光純薬

社）、ゼラチン（DIFCO 社）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学社）を用いて粉末状物質を得た（比較例3～8）。これらの比較例についても実施例1と同様の条件で保存し、サケカルシトニン含量の対開始時残存率（%）（保存開始前の含有量に対する保存後の含有量）を測定し、実施例1と比較した。その結果を表-1に示す。

表 - 1

試 料	サケカルシトニン 対開始時残存率(%)
実施例1 (クエン酸三ナトリウム 二水和物)	94
比較例1 (安定剤無添加)	74
" 2 (クエン酸三ナトリウム 二水和物、 混合物)	75
" 3 (塩化ベンザルコニウム)	35
" 4 (塩化ベンゼトニウム)	55
" 5 (ヒトアルブミン)	83
" 6 (アスコルビン酸Na)	15
" 7 (ゼラチン)	84
" 8 (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)	77

実施例2～7

実施例1と同様の方法で、クエン酸三ナトリウム二水和物5mgのかわりに表-2に示したクエン酸類及び又は酒石酸類を用いて凍結乾燥し本発明の粉末状組成物を得た。（実施例2～7）

これらの本発明の粉末状組成物を40℃、25%RHの条件で2週間保存した後のサケカルシトニン含量をHPLCにより測定し、その結果を表-2に記載した。

表 - 2

実施例	クエン酸類及び又は酒石酸類	サケカルシトニン 対開始時残存率(%)
2	クエン酸 (5mg)	92
3	クエン酸三ナトリウム二水和物 (2.5mg) + クエン酸 (2.5mg)	93
4	酒石酸二ナトリウム (5mg)	93
5	酒石酸 (5mg)	93
6	酒石酸二ナトリウム (2.5mg) + 酒石酸 (2.5mg)	92
7	クエン酸三ナトリウム二水和物 (2.5mg) + 酒石酸二ナトリウム (2.5mg)	91

サケカルシトニンとクエン酸三ナトリウム二水和物とを含む用時溶解型粉末状注射剤の製造

サケカルシトニン (5,000 I.U./mg) 2mgとクエン酸三ナトリウム二水和物 5mgとをとり、注射用蒸留水 100 ml に溶解する。この溶液をミリポアフィルター (0.22μm) にて濾過し、この濾液を注射用バイアルに 1 ml ずつ分注する。次いでこれを凍結乾燥し、凍結乾燥終了後ゴム栓にて打栓して密封した。以上の操作は全て無菌室内にて行った。次いで密封したバイアル瓶を無菌室から出しアルミニウムキャップをして粉末状注射剤を製造した。本粉末状注射剤に、別に製造した溶解液アンブル (緩衝剤と等張化剤とを含有した注射用蒸留水のアンブル) を添付し、用時溶解型粉末状注射剤を得た。

参考例 1

カルシトニン類の水溶液中の安定性に及ぼす金属イオンの影響に関する実験

サケカルシトニン (5,000 I.U./mg) 1mgと

実施例 8

サケカルシトニン-クエン酸三ナトリウム二水和物凍結乾燥組成物を含んでなる粉末状鼻腔内投与用製剤の製造

サケカルシトニン (5,000 I.U./mg) 2mgとクエン酸三ナトリウム二水和物 5mgをガラス容器に取り、精製水 1 ml を加えて均一にしてから凍結乾燥することによって均一な組成物を得た。次いでこの凍結乾燥組成物に 90 重量%以上の粒子が 46~149 ミクロンの粒径を有する微結晶セルロース 3g を添加し、混合することにより均一な経鼻投与用粉末状サケカルシトニン医薬組成物を得た。このようにして得られた粉末状組成物は 1mg 中に 1.667 μg のクエン酸三ナトリウム二水和物と 3.334 I.U. のサケカルシトニンを含有する。本粉末状組成物を硬ゼラチンカプセルに約 30mg 充填し、使用時に開孔して空気流により本粉末状組成物を鼻腔内に投与する、鼻腔内投与製剤を得た。

実施例 9

り精製水 10 ml に溶解し、得られた溶液をミリポアフィルター (0.22μm) で濾過し、無菌下にアンブル中に充填し溶閉した (A)。この液状組成物中のサケカルシトニン含量を HPLC で測定した結果は 0.1mg/ml であった。これを 40℃ に 2 週間保存した後のサケカルシトニン含量を HPLC にて測定した。

一方、上記試料 (A) と同様にサケカルシトニン 1mg とともに、塩化亜鉛あるいは塩化マグネシウムを共存させて溶解し、濾過後アンブルに充填した試料 (B, C) についても 40℃ に保存しサケカルシトニンの残存率を上記試料 A と比較した。

(なお、 $[Zn^{2+}]$ および $[Mg^{2+}]$ のイオン濃度は $5 \times 10^{-4} \text{ mole/l}$ である。) この結果を表-3 に示す。

表 - 3

試料	サケカルシトニン／水溶液 対開始時残存率 (%)
A (金属イオンなし)	37
B (Zn^{2+})	36
C (Hg^{2+})	33

参考例 2

カルシトニン類の水溶液中の安定性に及ぼすクエン酸類及び又は酒石酸類の影響についての実験

サケカルシトニン (5,000 I.U./mg) 1mg をとり精製水 10ml に溶解し、得られた溶液をミリポアフィルター (0.22 μ m) で濾過し、無菌下にアンプル中に充填し溶閉した (A)。この液状組成物中のサケカルシトニン含量を HPLC で測定した結果は 0.1mg/ml であった。これを 40℃ に 2 週間保存した後のサケカルシトニン含量を HPLC にて測定した。

一方、上記試料 (A) と同様にサケカルシトニン 1mg とともに、クエン酸三ナトリウム二水和物あ

特開平3-52821 (7)

るいは酒石酸ナトリウム 2.5mg を共存させて溶解し、濾過後アンプルに充填した試料 (B, C) についても 40℃ に保存しサケカルシトニンの残存率を上記試料 A と比較した。この結果を表 - 4 に示す。

表 - 4

試料	サケカルシトニン／水溶液 対開始時残存率 (%)
A (無添加)	37
B (クエン酸三ナトリウム二水和物)	36
C (酒石酸ナトリウム)	23

特許出願人 帝人株式会社
代理人 弁理士 前田純博

